

氏名	笠 井 正 恭		
授与した学位	博	士	
専攻分野の名称	薬	学	
学位授与番号	博乙第 3510 号		
学位授与の日付	平成12年 9月30日		
学位授与の要件	博士の学位論文提出者		
	(学位規則第4条第2項該当)		
学位論文の題目	セフチゾキシムのバイファンクショナルプロドラッグ化に関する研究		
論文審査委員	教授 木村 聡城郎	教授 斎藤 寛	教授 成松 鎮雄

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

第3世代注射用セファロスポリンであるセフチゾキシム (CZX) は強力かつ広範な抗菌活性を有するが、消化管から殆ど吸収されない。今回、CZX の4位カルボキシル基に親油性基を、7位チアゾール環上のアミノ基に水溶性基を導入することによるアミド-エステル型バイファンクショナルプロドラッグ化法を考案し、CZX の経口吸収性改善を試みた。

まず、カルボキシル基に種々親油性基を導入したモノファンクショナルプロドラッグを合成した。この中でピバロイルオキシメチル (POM) 体がウサギにおいて最も良好な尿中回収率を示した (31.59%)。次に、POM 体に水溶性を付与するために、種々アミノ酸を導入したバイファンクショナルプロドラッグを合成した。この中でL-アラニンを導入した AS-924 に著明な経口吸収性の改善が見られた (尿中回収率: 42.82%)。AS-924 は親油性-水溶性バランスが良好で、小腸ホモジネートにおいて良好な復元性を示した。また、POM 体以外のモノファンクショナルプロドラッグにもL-アラニンを導入し、バイファンクショナルプロドラッグとしたが、AS-924 に優るものはなかった。したがって、水溶性基はL-アラニンが、親油性基はPOM 基が最適であると考えられた。

実験動物において AS-924 は良好な経口吸収性を示し、小腸で吸収された後、CZX に復元し、全身循環を経て大部分がそのまま尿中に排泄されることが明らかとなった。また、組織移行性は他のセフェム剤より良好であった。さらに、AS-924 はグラム陽性菌および陰性菌を用いた実験的感染症に対して優れた治療効果を示した。なお、AS-924 は臨床試験においても良好かつ確実な経口吸収性と優れた治療効果を示すことが確認されている。

以上、新規アミド-エステル型バイファンクショナルプロドラッグ化法をCZXに適用し、優れた経口吸収性と治療効果を示すAS-924を創製することに成功した。

## 論文審査結果の要旨

本論文では、強力かつ広範な抗菌活性を有する第3世代注射用セファロスポリン抗生物質セフチゾキシムをプロドラッグ化により経口投与可能にした研究の詳細が述べられている。

通常、セファロスポリン抗生物質の消化管吸収を促進するプロドラッグのアプローチは、カルボキシル基に種々の親油性基を導入することによる。本薬物についても、種々の親油性基をエステル導入した化合物を合成して検討を行い、ピバロイルオキシメチル体が最も良好な吸収を示すプロドラッグであることを明らかにした。しかし、本プロドラッグには、逆に水溶性が低下する問題点があることがわかり、次に、水溶性を付与するために、種々のアミノ酸の導入したバイファンクショナルプロドラッグとすることを試みた。その結果、L-アラニンを実導入したバイファンクショナルプロドラッグが親油性－水溶性のバランスが良好で、小腸ホモジネートにおいて良好な復元性を示し、顕著に経口吸収性を改善することが認められた。

本バイファンクショナルプロドラッグに関する実験動物での詳細な体内動態の検討の結果、良好な経口吸収性を示し、吸収後は速やかに親薬物セフチゾキシムに復元し、全身循環を経て大部分がそのまま尿中に排泄されることを明らかにした。また、組織移行性は他のセフェム剤より良好で、グラム陽性菌および陰性菌を用いた実験的感染症に対しても優れた治療効果を示した。さらに、臨床試験においても良好かつ確実な経口吸収性と優れた治療効果を示すことが確認されており、近日中に製造承認が得られるものと期待されている。

以上、本論文は新規アミド－エステル型バイファンクショナルプロドラッグ化法をセフチゾキシムに適用し、優れた経口吸収性と治療効果を示す化合物を創製することに成功した研究成果の詳細が論述されたものであり、博士(薬学)の論文に値するものと判定する。